Wellcome Library

Ueber

Haemoglobin und Chinin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

bei

der medicinischen Facultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

eingereicht und mit Thesen vertheidigt

am 23. Juli 1872

von

Mathias Müller

aus Trier.

Opponenten:

Friedrich Wilh. Kapp, Dr. med.
Johannes Pfahl, Dr. med.
Gustav Saal, cand. med.

Bonn,
Druck von Carl Georgi.
1872.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0179

Literatur.

A. Schulte: Ueber den Einfluss des Chinin auf einen Oxydationsvorgang im Blute. Inaug.-Diss. Bonn 1870.

R. Ransoné: Ueber einige Beziehungen des Chinin zum Blute. Inaug.-Diss. Bonn 1871.

Imman. Bonwetsch: Ueber den Einfluss verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffs im Blute. Inaug.-Diss. Dorpat 1869.

W. Manasseïn: Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen unter verschiedenen Einflüssen. Berlin 1872.

G. Meissner: Neue Untersuchungen über den elektrisirten Sauerstoff. Göttingen 1869. (Abhandl. der Ges. der Wissensch.)

J. v. Liebig: Chemische Briefe. Leipzig und Heidelberg 1859.

Preyer: Die Blutkrystalle. Jena 1871.

Binz: Ueber einige Beziehungen des Chinin zum Haemoglobin. Tageblatt der Naturforscherversammlung in Rostock 1871. S. 142.

v. Gorup-Besanez: Ueber die Ozonreaktion der Luft in der Nähe von Gradirhäusern. Wöhlers und Liebigs Annalen. Bd. 161 1872.

L. Carius: Ueber Absorption von Ozon in Wasser. Berichte der deutschen chem. Ges. zu Berlin. 5. Jahrgang No. 11. 1872.

Die nachfolgende Arbeit schliesst sich an die früher aus dem pharmakologischen Institut hervorgegangenen Dissertationen von Schulte und Ransoné an. Ich kann desshalb betreffs der Litteratur über den Gegenstand mich kurz fassen, da dieselbe dort bereits genügend besprochen ist. Hier möge nur folgen, was in jenen Dissertationen sich nicht befindet.

Zuerst habe ich die Arbeit von Bonwetsch in Dorpat zu erwähnen. Ich gebe über den meinen Gegenstand betreffenden Punkt hier ein etwas ausführlicheres Referat, da meines Wissens die deutsche Sammellitteratur noch nichts darüber gebracht hat.

Nachdem Verfasser Chloroform, Aethylalkohol, Aethyläther, Methylalkohol, Phenylwasserstoff, Phenylsäure, Aethylenchlorür, Schwefelkohlenstoff und kohlensaures Natron auf ihr Verhalten zum Oxyhaemoglobin geprüft und dabei gefunden hatte, dass besagte Agentien die Reduction des Oxyhaemoglobin zu verzögern im Stande sind, prüfte er auch den Einfluss des Chinin auf die Reduction des Oxyhaemoglobin.

Zur Untersuchung bediente er sich ganz frischen, defibrinirten Ochsenblutes, welches er behufs spektroskopischer Untersuchung mit 1 : 100 aq. verdünnte, da sich bei dieser Verdünung der Uebergang der Oxyhaemoglobinstreifen in das Stokes'sche Spektralband am besten verfolgen liess. Er fertigte je zwei Präparate an, das eine (No. 2) wurde mit einer Chininlösung, das andere (No. 1) mit ebenso vielen Tropfen Wasser versetzt. Das Ergebniss der Versuche ist folgendes:

	Reduction des Oxyhaemoglobin nach höchstens
No. 1. ohne Chinin	24 Stunden.
No. 2. mit bas. schwefels. Chinin . .	34 „
No. 1. ohne Chinin	14,5 „
No. 2. mit bas. schwefels. Chinin . .	34 „
No. 1. ohne Chinin	17,5 „
No. 2. mit bas. schwefels. Chinin . .	36,5 „
No. 1. ohne Chinin	14,5 „
No. 2. mit reinem Chinin	24 „

Aus diesen Versuchen ergab sich, dass das Chinin die Bildung reducirender Substanzen im Blute selbst hemmt.

Wir sehen weiter bei Manasseïn, dass das Chinin Beziehungen zu den rothen Blutkörperchen hat. Er mass die Dimensionen derselben bei fiebernden Thieren aller Arten und fand, dass im Fieber diese Dimensionen nach der Länge und Breite sich messbar verkleinern. Brachte er nun die Thiere unter den Einfluss eines das Leben noch nicht gefährdenden, fieberwidrigen Mittels, so sank die Temperatur und zu gleicher Zeit trat die alte Ausdehnung der Blutkörperchen wieder ein. Die Agentien, welche er anwendete, die allesammt den beschriebenen Effect gaben, waren: Kälte, Alkohol, Blausäure und Chinin. Es wurden ausserdem geprüft: Morphium, Kohlensäure und Sauerstoff. Ich übergehe deren Effekt, weil er mit den vorerwähnten Antipyreticis in seiner ganzen Richtung nicht parallel ist. Er scheint auf andern Principien zu beruhen.

Es fragt sich nun, ob die Manasseïn'schen Untersuchungen, die mit Scharfsinn angelegt und mit einem staunenswerthen Fleisse durchgeführt sind (es liegen Tausende von Messungen in den Protokollen vor, die an 173 Thieren in 296 Versuchen gemacht wurden!), sich direkt oder nur auf einem Umwege für eine Einwirkung des Chinin verwerthen lassen. Der genannte Autor äussert sich darüber nicht mit Bestimmtheit. Es bleiben also zwei Möglichkeiten:

1) das Fieber wird vermindert, weil die antipyretischen Stoffe unter Anderm eine direkte Einwirkung auf die rothen Blutkörpercheu ausüben, welche sich in den Veränderungen ihrer Dimensionen geltend macht, oder, was mir wahrscheinlicher vorkommt,

2) das Fieber wird vermindert durch die anderweitigen Einwirkungen auf den Organismus und diese Veränderung bewirkt, dass die Blutkörperchen zu ihren normalen Verhältnissen zurückkehren können.

Wir hätten in letzterem Falle das Ab- unf Aufschwellen der Blutkörperchen vielleicht als einen Akt der Wärmeregulirung anzusehen. Sind sie relativ gross, so bieten sie dem aufzunehmenden Sauerstoff mehr Fläche dar. Im fiebernden Körper ziehen sie sich, um die Verbrennung etwas herabzudrücken, zusammen, was unnöthig wird, sobald die Körperwärme sich wieder zur Norm hinneigt.

Wie dem auch sein mag, die Untersuchungen von Manasseïn sind schätzenswerth genug, um selbst dann von mir erwähnt zu werden, wenn sich eine direkte Beziehung zwischen Chinin und der Grösse der rothen Blutkörperchen daraus nicht ergeben sollte. Es ist aus der genannten Arbeit nicht zu ersehen, ob derartige mikrometrische Versuche mit unmittelbarer Applikation der zu prüfenden Stoffe auf das Blutobjekt angestellt worden sind. Manasseïn arbeitete, so viel ich ersehen kann, nur mit Blut, das aus dem vorher fiebernden und dann mit einem Antipyreticum behandelten Thiere entnommen war.

Meine eigenen Versuche habe ich so eingeleitet, dass ich das von Ransoné verfolgte Verfahren auf die bekannte Oxydation des Indigo anwandte. Gegen das Guajakharz lässt sich immer noch einwenden, man wisse

nicht, welche Produkte bei der Blaufärbung durch Ozon entstehen. Dieser Einwurf fällt für Indigo weg. Lässt man oxydirende Körper, z. B. Salpetersäure, Chromsäure und auch Ozon auf eine Indigolösung einwirken, so erhält man eine neue Verbindung, das Isatin, was nichts ist, als Indigo *plus* einem Atom Sauerstoff:

C_5H_8NO (Indigo) + $O_1 = C_5H_8NO_2$ (Isatin).

Die Einwirkung darf nicht zu stürmisch sein, weil sonst noch weitere Oxydationsprodukte entstehen, die kein gelbes, krystallisationsfähiges Isatin mehr sind.

Man könnte noch an eine Verwechslung dieser Entfärbung des Indigo mit der denken, welche durch reducirende Substanzen hervorgebracht wird, die bekanntlich in der Färbetechnik viel verwandt wird; sie bildet das sog. Indigoweiss. Beide Entfärbungen unterscheiden sich aber charakteristisch, zuerst schon durch den Schimmer ins Roth, welcher der Isatinbildung allein eigen ist, dann aber ganz besonders dadurch, dass man schon durch leichtes Schütteln mit Luft das Indigoweiss im Augenblick wieder blau färben kann, während das gelöste Isatin durch Schütteln nicht sichtbar verändert wird, vor allen Dingen keine Spur blauen Indigos mehr bildet.

Ueberall wo ich einfach von Chinin spreche, ist darunter das chlorwasserstoffsaure Neutralsalz zu verstehen; dasselbe hatte schwach basische Reaction und war in etwa 50 Theilen Wasser bei Zimmertemperatur leicht löslich.

Es wurde die gewöhnliche schwefelsaure Indigolösung so stark mit Wasser verdünnt, dass sie bei durchfallendem Licht cyanblau erschien. Darauf erfolgte der Zusatz von kohlensaurem Natron bis zur deutlich alkalischen Reaktion. Diese Massregel ist nöthig, weil man sonst beim Zusatz der gleich zu nennenden Stoffe ein trübes, unbestimmtes Gemenge bekömmt.

In 10 Ccm. dieser alkalischen Indigolösung wurden 3—5 Tropfen einer Chininlösung gebracht, die in jedem Tropfen 1 Milligr. des Chininsalzes enthielt und vorher mit einigen Tropfen frischen, unversehrten, sehr verdünn-

ten Blutes gestanden hatte. Es folgte dann der Zusatz von etwa 10 Tropfen ozonisirten Terpenthinöls und Einstellen der Gläschen in lauwarmes Wasser von 30—40° C.

Eine eben solche Controlle wurde angefertigt mit Zusatz von gleich vielen Tropfen einer etwas stärker als das Chinin alkalisch reagirenden Sodalösung; dies war aus dem Grunde absolut erforderlich, weil Indigo in alkalischer Lösung schwerer oxydirt wird, als in saurer. Dadurch, dass die Alkalescenz des Chininsalzes noch überboten wurde, vermehrte ich die Sicherheit für Verwerthung des Resultates.

Eine zweite Controlle enthielt nur das Blut und Terpenthinöl nebst den entsprechenden Tropfen Wasser.

Das Resultat war jedesmal deutlich eine Verlangsamung der Oxydation in dem Präparate, wo das frische Blut mit dem Chinin zusammen kam. Zwischen den beiden Controllen war ein Unterschied nicht zu sehen.

Um die Versuche, welche Ransoné anstellte, zu vervollständigen, dehnte ich dieselben auf das reine krystallinische Haemoglobin aus. Man könnte namentlich gegen jene Versuche einwenden, dass das aus dem Finger gelassene Blut alle möglichen Substanzen enthalte und es desshalb nicht nothwendiger Weise das sauerstoffübertragende Haemoglobin sein müsse, wodurch die ganze Veränderung bewirkt und was durch das Chinin beeinflusst wird. Die Möglichkeit dieses Einwandes fällt von vornherein weg, wenn sich das Versuchsergebniss in keiner Weise bei dem reinen, krystallinischen Haemoglobin anders gestaltet, wie bei dem frischen Blut.

Das Haemoglobin wurde von Herrn Prof. Binz aus Pferdeblut dargestellt nach der von Strassburg beschriebenen Methode [1]). Es bildeten sich schöne, fast liniengrosse Krystalle. Die Reinheit des so dargestellten

---

1) Vergl. Pflüger's Archiv für Physiologie. 4. Jahrgang. 10. Heft p. 456.

Haemoglobin wurde mit Quecksilberchlorid, Bleiessig und salpetersaurem Silberoxyd geprüft; durch keines dieser drei Reagentien entstand eine Trübung [1]).

Zuerst bediente ich mich desselben Reagens wie Ransoné, einer frisch bereiteten 3%-Guajaktinctur.

Es werden 5 Präparate angefertigt, von denen jedes 5 Ccm. Guajaktinctur, 10 Tropfen einer ganz schwach alkalisch reagirenden Haemoglobinlösung und 10 Tropfen ozonisirten Terpentinöls enthält. Den vier ersten ausserdem noch je 10, 5, 2, 1 Tropfen der schon obenerwähnten Chininlösung zugesetzt, so dass sich das Verhältniss des Chinin zur Flüssigkeit wie 1 : 500 : 1000 : 2500 : 5000 herausstellt. Das fünfte ist das Controllpräparat und bekommt 5 Tropfen Wasser.

Sämmtliche Präparate werden einmal umgeschüttelt.

No. 5 (Controlle) wird sofort intensiv blau;

No. 4 (1 : 5000) sofort grün, um dann immermehr eine blaue Farbe anzunehmen, ist jedoch noch nach 15 Min. von No. 5 zu unterscheiden;

No. 3 (1 : 2500) ist nach 5 Minuten grünlich, nach 10 Min. dunkelgrün;

No. 2 und No. 1 (1 : 1000 u. : 500) zeigen anfangs normale Farbe. Nach 7 Min. beginnt No. 2 sich zu färben, ist nach 15 Min. etwas dunkler geworden.

Die Farbenveränderung bei No. 1 beginnt erst nach 12 Minuten.

Ich variirte den Versuch nach verschiedenen Richtungen hin, indem ich die Verhältnisse des Haemoglobin, des Terpenthinöls, des Chinin änderte, die Präparate nicht umschüttelte u. s. w.: immer aber blieb das Resultat dasselbe, dass das Chinin die Ozonübertragung des Haemoglobin von dem ozonisirten Terpenthinöl auf das Guajakharz entschieden verzögert.

Dass wir es in den Versuchen von Ransoné also

---

1) Vergl. Preyer a. a. O. p. 17.

sicher mit einer Haemoglobinwirkung des Chinin zu thun haben, und dass das Chinin eben diesen Einfluss des Haemoglobin hemmt, geht aus dem Resultate des vorigen Versuches klar und deutlich hervor.

Durch folgenden Versuch wird der früher beschriebene, mit Indigolösung angestellte controllirt, ob nämlich auch hier eine Wirkung des Chinins auf das Haemoglobin vorliegt.

Zu diesem Zweck werden ebenfalls 5 Präparate angesetzt, von denen jedes 10 Cm. etwas alkalisch reagirender Indigolösung (wegen der früher angegebenen Verhältnisse), 15 Tropfen Terpenthinöl und 15 Tropfen einer schwachen Haemoglobinlösung enthält.

No. I bekommt ausserdem noch 10 Tropfen, No. II 5, No. III 2, No IV 1 Tropfen der schon öfters erwähnten Chininlösung. No. V ist die Controlle.

Gleich nach dem Ansetzen des Versuchs ist die Farbe in den Chininpräparaten etwas heller und zwar im Verhältniss zur Concentration.

Die Präparate werden in einem warmen Zimmer aufbewahrt und ohne geschüttelt zu sein, sich selbst überlassen.

Nach sechs Stunden ist No. V gänzlich entfärbt, sämmtliches Indigo also in Isatin umgewandelt, während die Chininpräparate noch alle grün sind.

Nach 20 Stunden haben die Controlle und die beiden schwächsten Chininpräparate (1 : 10000 und : 5000) gleich gelbliche Farbe, während No. II (1 : 2000) noch einen Stich ins Grüne hat und No. I (1 : 1000) noch deutlich grün gefärbt ist.

Auch diesen Versuch habe ich mannigfach modificirt, bin aber stets zu demselben Resultate gelangt, dass das Chinin im Stande ist, die Oxydation des Indigo zu Isatin durch Ozon entschieden zu verzögern.

Die hemmende Wirkung des Chinin auf die Indigobleichung hängt wahrscheinlich nur von dem Haemoglobin ab.

Indigolösung mit Chinin allein gemischt gibt an und für sich schon einen Stich ins Grüne, der durch Schütteln nicht wieder vergeht. Setzt man das Präparat mit einer Controlle in Aq. von 40° C., so verschwindet unter dem Einfluss des Sauerstoffs der Luft allein in einigen Tagen das Blau dort rascher wie hier.

Ferner, eine Mischung von alkalischer Indigolösung mit Terpenthinöl und Chinin entfärbt sich beim Schütteln und späteren Erwärmen auf 40° C. ebenfalls rascher als dasselbe ohne Chinin. Auch hier dauert es, wie bekannt, im Allgemeinen länger, wenn noch gleichzeitig Haemoglobin zugesetzt wurde. Jedenfalls zeigt sich, wie man den Versuch auch anstellen mag, dass das Chinin seine hemmende Wirkung nur dann äussert, wenn Haemoglobin zugegen ist.

Von Interesse dürfte noch folgendes Ergebniss sein:

Eine schwach alkalische Indigolösung wurde mit so viel Haemoglobin versetzt, dass sie bei etwa 5 Centimeter Dickendurchmesser purpurn erschien, darauf in 2 Theile getheilt und der einen Hälfte von 50 Ccm. 0,1 Chinin mit etwas lauem Wasser gelöst zugefügt, die gleiche Quantität Wasser der Controlle.

Die beiden Kölbchen standen offen in bewohntem Zimmer. Nach einem Monat ist die Controlle schmutzig blassgrün geworden und hat einen leichten Bodensatz. Schütteln mit Luft verändert nichts. Das Chininpräparat ist zwar etwas abgeblasst, aber noch schön blau. Am Boden ein Depositum, das hauptsächlich von ausgeschiedenem Chinin herzurühren scheint.

Die langsame Oxydation des Indigo kam also in dem einen Fall unter dem Einfluss des Haemoglobin zu Stande, in dem andern unter dem gleichzeitigen Einfluss des Chinin nicht. Bei spektroskopischer Untersuchung des Bodensatzes in dem Chininpräparat, der mit alkalischem Wasser ausgewaschen und filtrirt wurde, zeigte sich, dass alles Haemoglobin verschwunden war. Das Chinin war in harziges Chinoïdin umgewandelt.

Es wird angemessen sein, hier auf die Frage einzugehen, wie es möglich ist, dass wir im lebenden Körper von Ozon reden können, während wir doch wissen, dass Ozon heftig zerstörend auf alle organischen Gebilde einwirkt. Man darf die Ansicht aufstellen, was wir unter dem wirkenden Theil des Ozon verstehen, ist nichts als Sauerstoff, wie er im Status nascens vorkommt und wie er also im lebenden Körper speciell in den arbeitenden Zellen, wo eine grosse Menge langsam verbrennender Stoffe sich befindet, mit Nothwendigkeit gedacht werden muss. Hier dafür der Versuch des theoretischen Beweises, wie ich ihn in seinen Grundzügen aus den neuern Abhandlungen über Ozon entnommen habe.

Nach der elektro-chemischen Auffassung von Schönbein ist das Ozon elektronegativer Sauerstoff-⊖, dem als Antozon das ⊕ gegenübersteht. Vereinigen sich beide, wie es z. B. geschieht, wenn man ozonisirten Sauerstoff mit Baryum- oder Wasserstoffsuperoxyd zusammen bringt, so entsteht gewöhnlicher, das Silber z. B. nicht mehr oxydirender Sauerstoff = $\left(\pm\right)$.

$$BaO_2(=Ba\ominus\oplus)+O=BaO+2\left(\pm\right).$$

Diese Anschauung ist heutzutage vielfach verdrängt durch eine andere Theorie, deren Begründung wir Clausius verdanken.

Sie geht von der Annahme aus, dass der gewöhnliche Sauerstoff stets aus 2 Atomen besteht, also O_2 ist. Alle Vorgänge, welche ihn „ozonisiren," spalten das Molekül in Einzelatome O_1 und diese haben selbstverständlich eine ungleich stärkere Tendenz, sich auf oxydirbare Substanzen zu werfen. Sie besitzen nach den weitern Ausführungen Kekulé's je zwei ungesättigte Affinitäten, welche in O_2 mit denen des andern Atoms gebunden waren.

Dass Ozon eigentlich $= O_1$, ergibt sich auch so aus dem obigen Beispiele:

$$BaO_2+Ozon=BaO+O_2.$$

Vorausgesetzt, dass die Annahme von der Constitution des gewöhnlichen Sauerstoffs als O_2 richtig ist —

und auch die neuere Chemie nimmt das auf Grund vieler Thatsachen übereinstimmend an — kann das in der Gleichung vorkommende X resp. Ozon nur O_1 sein, ebenso wie bei der Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds durch Ozon:

$$H_2O_2 + O_1 = H_2O + O_2.$$

Es wird hiernach auch leicht verständlich, warum man Ozon mit O_3 bezeichnet. Diese Bezeichnung ist nämlich die allein correkte, wenn es sich um die physikalische Auffassung von Ozon handelt. Bereitet man sich Ozon durch den elektrischen Funken oder durch die langsame Verbrennung des Phosphors, so werden im Eudiometer, wie dies die Versuche von Soret darthun, aus 3 Theilen O_2 2 Theile O_1-haltigen Sauerstoffs, daher:

$$3O_2 = 2(O_2 + O_1) = 2O_3,$$

Somit kommt zum klaren Verständniss es besonders darauf an, dass man das Wesen des Ozon nach den Grundsätzen der Molekulartheorie erklärt. Man wird dann auch in Betreff des Namens keine Schwierigkeit haben. Erregter Sauerstoff, Sauerstoff im status nascens, abgespaltene Atome des Sauerstoffs — Alles ist chemisch genommen im Wesen das Nämliche d. h. Schönbeins Ozon, wobei es für die Theorie selbst ziemlich indifferent ist, ob dieses O_1 sich positiv oder negativ verhält, da sowohl die Antozonide wie die Ozonide stark oxydirend wirken.

Ebenso wird man nach dieser Auffassung keine Schwierigkeit mehr darin sehen, dass auch anscheinend andere Körper als O_1 das Guajakharz bläuen. Wir wissen dies vom Chlor, vom Wasserstoffsuperoxyd, von der unterchlorigen Säure, von der salpetrigen Säure u. s. w. Sie geben alle bei gewisser Zerlegung oder Einwirkung freie Sauerstoffatome. Hier einige betreffende Formeln, zu denen ich die Erklärung hinzufüge, da sie vielleicht nicht überall ohne weiteres verständlich sind.

1) $CaCl_2O_2 + H_2O + CO_2 = CaCO_3 + H_2O + 2Cl + O_1$,

d. h. Chlorkalk in kohlensäurehaltigem Wasser (Brunnenwasser) gelöst gibt mit dem Harz die Ozonreaction, weil

1) freie Sauerstoffatome entstehen und 2) das seinerseits ebenfalls unter O_1 - Entbindung oxydirende Chlor frei wird.

2) $6KNO_2 + 3H_2SO_4 = 3K_2SO_4 + 2H_2O + 2HNO_3 + 4NO$

und nun $NO + O_2 = NO_2 + O_1$.

Im Experiment ausgeführt: Erwärmt man salpetrigsaures Kali mit verdünnter Schwefelsäure, so entsteht ausserdem Kaliumsulfat und Wasser noch Salpetersäure und Stickoxyd. Von diesem ist es bekannt, dass es sich an der athmosphärischen Luft zu Untersalpetersäure oxydirt. Jedes Molekül NO nimmt O_1 auf, das zweite Atom von O_2 bleibt also frei und bläut das Guajakharz.

3) $Mn_2O_7 = 2MnO_2 + O_3$,

d. h. Mischt man unter gutem Abkühlen hypermangansaures Kali mit concentrirter Schwefelsäure, so entsteht eine dunkelgrüne Flüssigkeit, das Anhydrid der Uebermangansäure. Sie enthält über 50% Sauerstoff. Erwärmt man sie bis gegen 40° C., so zerfällt sie zu Mangansuperoxyd (zuweilen auch, besonders bei Gegenwart anderer Säuren zu Manganoxydul) und Ozon. (Ein ganz ähnlicher Zerfall findet bekanntlich statt, wenn man das medicinisch gebräuchliche hypermangansaure Kali ($KMnO_4$) mit reducirenden Substanzen, z. B. den Eiweissstoffen des Eiters zusammenbringt. Dieselben werden auf Kosten der sich abspaltenden O_1-Atome oxydirt und dadurch in ihrem Wesen so verändert, dass sie aufhören, infektiös zu sein, wenn sie es vorher waren.)

4) $SO_2 + H_2O = H_2SO_4 + O_1$.

d. h. verbrennt man Schwefel in feuchter athmosphärischer Luft und hält einen durch concentrirte Guajaktinktur stark gelb gefärbten Streifen Filtrirpapier in die Nähe des brennenden Schwefels, so findet nicht, wie man erwarten sollte, eine Bleichung des Papierstreifens statt, sondern derselbe wird mit einem Male tiefblau.

Ueber die Erklärung dieses Vorgangs kann kein Zweifel obwalten. Wir wissen auf das Bestimmteste, dass die schweflige Säure in feuchter Luft sich zu Schwefelsäurehydrat oxydirt. Ist der gewöhnliche Sauerstoff $= O_2$,

so kann die Oxydation, welche eine sehr rasche ist, nur so gedacht werden, dass die schweflige Säure das Molekül O_2 spaltet und O_1 disponibel bleibt. Dieses aber bemächtigt sich des Guajakharzes und übt dieselbe Wirkung hierauf aus, wie O_3 dies thut, wenn das Ozonmolekül auf elektrischem Wege oder durch den langsam verbrennenden Phosphor in einem grossen Ballon gewonnen wurde.

Man könnte bei dieser, wie bei den vorigen Reactionen noch den Einwurf machen, je 2 Moleküle SO_2 träten zusammen und bemächtigten sich in diesem Zustande des Moleküls O_2, also:

$$2SO_2 + O_2 = 2SO_3.$$

Dabei fiele die Möglichkeit der Bildung von freiem O_1 vollständig fort. Für diese Hypothese liegt jedoch keine Wahrscheinlichkeit vor, wir können sie desshalb ganz ausser Acht lassen; im Gegentheil muss daran erinnert werden, dass O_2 eine inerte Verbindung ist, die nur langsame Oxydationen erzeugt. Wo die Oxydation aber so unmittelbar vor sich geht, wie bei der gasförmigen schwefligen Säure, da muss jedenfalls viel eher an die einfachere Weise des Vorgangs gedacht werden; denn es wäre unlogisch, das nur sehr schwer Wahrscheinliche zur Erklärung heranzuziehen, wenn eine grössere Wahrscheinlichkeit zur vollständigen Erklärung ausreicht.

Liebig spricht sich über diesen Vorgang folgender Massen aus [1]):

„Hängt man einen Papierstreifen, welcher mit Manganoxydullösung befeuchtet ist, oder mit Indigo blaugefärbte Leinwandstreifen in Luft, in welcher sich Dämpfe von Bittermandelöl oder etwas gasformige schweflige Säure befindet, so wird das Papier braun von gebildetem Hyperoxyd, die blaue Leinwand wird gebleicht, der Indigo dauernd zerstört."

„Die schweflige Säure, vermöge ihre Verwandtschaft

1) Vgl. a. a. O. p. 233.

zum Sauerstoff entzieht vielen Oxyden den Sauerstoff. Quecksilberoxydul wird dadurch zu Metall, Eisenoxyd zu Eisenoxydul, Salpetersäure zu salpetriger Säure oder zu Stickoxydgas, und es gehört ohnstreitig zu den seltsamsten Erscheinungen. dass eben diese Säure mit Sauerstoff und einer dritten Substanz in Berührung, welche ebenfalls Verwandtschaft zum Sauerstoff besitzt, wie ein mächtiges Oxydationsmittel sich verhält; sie bewirkt, während sie selbst in Schwefelsäure übergeht, dass der daneben befindliche Körper sich ebenfalls oxydirt, und dies geschieht, indem sie den Sauerstoff in ozonisirten Sauerstoff umwandelt."

Aber auch das Umgekehrte findet statt. Meissner sagt [1]): „Die schweflige Säure, sowohl in freiem Zustande, in Wasser gelöst, wie an Alkali gebunden, absorbirt das Ozon sehr energisch, indem sie sich in Schwefelsäure umwandelt und den Sauerstoffstrom desozonisirt." Demgemäss ist also

$$SO_2 + H_2O + O_3 = H_2SO_4 + O_2.$$

Was nun von Guajakharz gilt, bezieht sich natürlich auch auf die andern Ozon-Farbenreaktionen. Es geht aus obigen Beispielen und aus der ganzen Auffassung des Gegenstandes nach Clausius' Theorie hervor, dass diese Reactionen auf O_1 ganz brauchbar sind.

Im ersten Theile dieser Arbeit habe ich den Einfluss des Chinin auf die Ozonübertragung durch Haemoglobin dargethan; jetzt erübrigt mir noch nachzuweisen, ob und welche Einwirkung dem Chinin auf das Oxyhaemoglobin in Bezug auf dessen Reduction und Zersetzung zukommt.

Zu dem Behufe wurde eine Reihe von Versuchen theils mit frischem Blute, theils mit chemisch reinem

1) Vgl. a. a. O. p. 59.

Haemoglobin, sämmtlich aber mit Zuhülfenahme des Spektroskops angestellt.

0,5 Ccm. frischen defibrinirten Blutes werden mit 30 Ccm. aq. versetzt und der Lösung 30 Tropfen einer ganz schwach basischen Chininlösung, von welcher jeder Tropfen 1 Milligr. entspricht, zugefügt, so dass sich also das Verhältniss des Chinin zur Blutlösung wie 1 : 1000 gestaltete.

Das gleichzeitig und in gleichen Verhältnissen angefertigte Controllpräparat erhält die gleiche Anzahl Tropfen Wasser.

Bei der sofort angestellten spektroskopischen Untersuchung ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Präparaten; sie zeigten beide gleich deutlich die Oxyhämoglobinstreifen zwischen D und E der Frauenhofer'schen Linien im Gelb und Grün.

Die Reagenzgläschen, in welcher die Präparate sich befanden, wurden gut verkorkt; jedoch befand sich in jedem noch etwas atmosphärische Luft.

Nach 48 Stunden, während welcher Zeit die Präparate bei einer mittleren Temperatur von 20° C. gestanden hatten, war die Controlle missfarben, der obere Theil braungelb, der untere braunroth. Beide Schichten zeigten zwei verwaschene Streifen, den Stokes'schen des reducirten Haemoglobin und gleichzeitig einen ganz im Anfang des Roth, den Methaemoglobinstreifen. Das Chininpräparat hatte seine Farbe in dem obern Theile beibehalten, im untern bot es einen leichten Stich ins Violette dar; die obere Schicht zeigte noch die beiden Oxyhaemoglobinstreifen, die untere das Stokes'sche Spektralband.

In den nächsten 24 Stunden blieben die Präparate im äussern Ansehen, sowie spektroskopisch unverändert. Sie wurden dann stark mit Luft geschüttelt.

Das Chininpräparat nahm wieder eine schöne rothe Farbe an, während die Controlle missfarben blieb. Das Chininpräparat zeigt zwei deutliche Oxyhaemoglobinstreifen und einen eben beginnenden im Anfang des Roth;

die Controlle hat 2 verwaschene Oxyhämoglobinstreifen und einen deutlichen Streif im Roth.

Die Präparate wurden nach weitern drei Tagen wieder untersucht und ergaben Folgendes:

Die Controlle zeigt einen sehr deutlichen Streif im Roth, während von den Oxyhämoglobinstreifen nur noch der Streif α andeutungsweise vorhanden, der Streif β ganz geschwunden ist. Das Chininpräparat zeigt zwei verwaschene Oxyhämoglobinstreifen und ausserdem einen Streif im Roth.

Dem entspricht auch das äussere Verhalten. Das Chininpräparat hat noch eine rothe, die Controlle dagegen eine braungelbe Farbe. —

Da, wenn wir das Chinin im menschlichen Körper anwenden, dasselbe in weit grösserer Verdünnung vorkommt, so habe ich noch folgende Versuche angestellt, um zu sehen, wie weit sich die Schutzkraft des Chinin erstreckt.

In den folgenden Versuchen wird immer eine 1% Blutlösung angewandt, da bei dieser Verdünnung das spectroskopische Bild am deutlichsten ist.

Die frische einprocentische Blutlösung wird mit so vielen Tropfen der oben erwähnten Chininsolution versetzt, dass das Verhältniss 1:2500 resultirt. Gleichzeitig wird die entsprechende Controlle angefertigt.

Die beiden Präparate werden tüchtig mit Luft geschüttelt, in Reagenzgläschen gefüllt und diese so sorgfältig verschlossen, dass kaum eine Spur atmosphärischer Luft sich in ihnen noch befindet und dann in einem kühlen Zimmer aufbewahrt.

Innerhalb 20 Stunden trat zwischen beiden Präparaten, die sich anfangs äusserlich und spektroskopisch ganz gleich verhalten hatten, Veränderungen ein; beide haben einen Stich ins Violette angenommen, nur dass das Violett im Controllpräparate deutlicher hervortritt.

Die Controlle zeigt einen deutlichen Stokes'schen Streifen, während bei dem Chininpräparate noch die zwei

Streifen vorhanden waren, die allerdings nur durch eine sehr schmale helle Lücke von einander getrennt sind.

Gleichzeitig mit vorigem Versuche wurde folgender angesetzt, der sich von ersterm nur dadurch unterscheidet, dass das Verhältniss des Chinin zu Blutlösung wie 1:5000 sich gestaltet und die Präparate in einem bewohnten, fortwährend erwärmten Zimmer aufbewahrt wurden.

Auch bei diesen Präparaten trat innerhalb derselben Zeit die oben erwähnte Veränderung ein; auch hier war das Violett des Controllpräparates deutlicher. Das Chininpräparat hatte einen verwaschenen Stokes'schen Streifen, die Controlle einen sehr schön ausgeprägten Streif des reducirten Haemoglobin.

Auch bei der Verdünnung von 1:10,000 waren die Präparate nach 3 Tagen noch spectroskopisch zu unterscheiden, indem das Controllpräparat einen deutlicher ausgesprochenen Stokes'schen Streifen darbot.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass das Chinin im Stande ist, sowohl die Reduction als auch die Zersetzung des Oxyhaemoglobin im Blute selbst zu verzögern.

Das Blut ist ein Gemenge aller möglichen Substanzen. Vorstehende Versuche können nun vielleicht auf die im Körper kreisende Flüssigkeit bezogen werden und bieten somit Anhaltspunkte für praktische Betrachtungen. Eine Klarlegung der Sache wird sich aber erst dann ergeben, wenn wir aus dem Blute denjenigen Körper isoliren, welcher der Träger seiner hauptsächlichsten Eigenschaften ist, ich meine das krystallinische, chemisch reine Haemoglobin.

Ich bediente mich bei folgenden Versuchen ebenfalls des früher erwähnten, von Herrn Prof. Binz dargestellten Präparates. Ich habe schon damals mitgetheilt, dass dieses sich so gegen 3 Reagentien verhielt, wie man es von den reinen Krystallen erwartet, kann indess nicht mit Stillschweigen übergehen, dass beim Veraschen derselben und Prüfen des salpetersauren Rückstandes mit molybdänsaurem Ammoniak eine gelbe Trübung entstand, die

unzweifelhaft auf einen geringen Phosphorgehalt der Krystalle hinwies.

Für gewisse Untersuchungen wird es nun unbedingt erforderlich sein, durch Umkrystallisiren diesen Phosphorgehalt zu entfernen. Auch ich hatte dies vor, wurde jedoch von der Ausführung durch äussere Hindernisse, deren Beseitigung unmöglich war, abgehalten. Im Uebrigen glaube ich nicht, dass die Spur von Phosphorverbindung, welche ja auch den lebenden Blutkörperchen angehört, von besonderm Einfluss auf die Verwerthung meiner Versuche ist, da sich sonst das Haemoglobin in allen seinen Eigenschaften als ein durchaus regelrechtes erwies.

Soviel mir bekannt geworden, legen auch die meisten Autoren auf das Umkrystallisiren des Haemoglobin, wenn es sich nicht gerade um gasometrische Untersuchungen handelt, kein besonderes Gewicht. Selbstverständlich wurde mein Präparat jedesmal darauf hin genau untersucht, ob es bei möglichster Concentration die intakten Streifen des Oxyhaemoglobin und weiter nicht die geringste Absorption darbot.

Zuerst handelt es sich für mich um die Frage, wie sich die Sauerstoffzehrung des Oxyhaemoglobin bei Anwesenheit von Chinin verhalte.

Man weiss, dass Blut beim Stehenlassen an der Luft in sich selbst reducirende Substanzen bildet, und wir haben gesehen, theils durch die Untersuchungen von Bonwetsch, theils von mir, dass deren Bildung durch Chinin energisch verzögert wird. Ein ähnlicher Process geht aber auch im reinen Oxyhaemoglobin vor sich.

Schliesst man eine Lösung davon in schwach alkalischem Wasser, oder auch in reinem Wasser von der Luft hermetisch ab durch Einstellen des bis an den Stopfen gefüllten Glases in Wasser oder Quecksilber, so gewahrt man, dass das Präparat allmälig eine schöne Purpur-Farbe annimmt; es geschieht dies dadurch, dass ein Theil des Haemoglobin sich verändert und dem übrig bleibenden Theil seinen Sauerstoff raubt. Der Purpurfarbe entspricht im Spektroskop das Verschwinden der beiden Oxyhämoglobinstreifen. An ihre

Stelle ist ein breiterer, etwas weniger scharfer Streif, den Stokes im Jahre 1864 zuerst beschrieben hat, getreten, und der dem seines Sauerstoffs entledigten Haemoglobin eigen ist. Im Falle noch keine weitere Zersetzung eingetreten war, erhält man wieder die beiden Oxyhaemoglobinstreifen durch Schütteln des purpurfarben gewordenen Präparates mit atmosphärischer Luft. Man kann diesen Wechsel des Vorgangs mehreremal nach einander sich vollziehen lassen, bis dann schliesslich das Blutroth weitern Zersetzungen anheimfällt.

Diesen Vorgang der Sauerstoffzehrung kann man durch Chinin in allen Verdünnungen bis zu einer gewissen Grenze deutlich hemmen; ich habe keine Ausnahme von dieser Regel gesehen. Die Hemmung zeigt sich auch, wenn in unverschlossenen Gefässen auf dem Boden derselben da, wo das Haemoglobin vom Sauerstoff der Luft am weitesten entfernt ist, die reducirte Schicht sich bildete. Ueberall ist der Unterschied nach einer Richtung hin ausgesprochen, sei es in Bezug auf die Zeit, innerhalb welcher auch bei Chinin der Stokes'sche Streifen auftritt, sei es in Bezug auf die Höhe der Schicht, durch welche er sich hinzieht. Hier nur ein Versuch von vielen:

Eine Haemoglobinlösung, welche mit 1 : 5000 Chinin versetzt ist, wird in ein Reagenzgläschen gefüllt, eine eben solche Controlle in ein zweites Gläschen; beide werden so sorgfältig verschlossen, dass keine Luft mehr in ihnen sich befindet, noch zutreten kann, und in einem bewohnten Zimmer aufbewahrt.

Die Haemoglobinlösung ist so concentrirt, dass man die beiden Spektralbänder scharf und deutlich wahrnehmen kann. Beide Präparate haben eine schön rothe Farbe und zeigen deutlich die beiden Streifen in Grün und Gelb.

Nach 48 Stunden waren in dem Controllpräparate die Streifen verwaschen und nach 72 Stunden der Stokes'sche Streif deutlich ausgesprochen; das Chininpräparat war nach 48 Stunden noch intakt, nach 72 Stunden waren die Streifen minder deutlich und erst nach 5 Tagen sind die Präparate sich spektroskopisch ungefähr gleich, während

bei äusserer Betrachtung das Controllpräparat noch mehr purpurn aussieht und dieser Unterschied sich auch noch längere Zeit erhält.

Ich habe die Präparate, nachdem sie über 3 Monate lang in bewohntem Zimmer gestanden, nochmals untersucht; der Unterschied, welcher vorher bestand zu Gunsten der die Sauerstoffzehrung hemmenden Wirkung des Chinin war nicht mehr so deutlich. Aber dennoch war er noch charakteristisch genug, um die beiden Cylinder auch ohne Betrachtung ihrer Signatur jedesmal ganz unfehlbar von einander unterscheiden zu können.

Eine weitere Frage ist die nach der Einwirkung des Chinin auf die Zersetzung des Blutrothes, die bei ungehemmtem Zutritt der Luft vor sich geht. Hier liegen die Verhältnisse nicht so ganz übereinstimmend und einfach, wie im vorigen Falle.

Wir haben früher gesehen, dass die Zerlegung des Haemoglobin innerhalb des Blutes bei Luftzutritt, die Bildung von Methaemoglobin und Haematin in saurer Lösung durch Zusatz von Chinin aufgehalten werden kann, und zwar gewahrte ich keinen Unterschied bei der verschiedensten Dosirung, sogar im Verhältniss von 1:10000. Wie sich die Sache beim krystallinischen Haemoglobin allein verhält, geht aus folgendem mit aller Genauigkeit angestellten Versuche hervor. Ich führe in gleicher Weise wie vorher denselben der Kürze wegen als einzigen hier an, da bei verschiedenen, weniger ausgedehnten Versuchen sich stets das nämliche Resultat ergab.

Im Ganzen werden 8 Präparate angesetzt, von denen jedes 10 Ccm. einer Haemoglobinlösung enthielt, welche die beiden Absorptionsbänder sehr scharf und deutlich zeigte.

Zu 7 dieser Präparate wird Chinin zugesetzt im Verhältniss von 1 : 10000 : 5000 : 2000 : 1000 : 500 : 200 : 100. Das achte ist das Controllpräparat.

Sämmtliche Präparate haben eine schön rothe Farbe; sie werden umgeschüttelt und bei ca. 18° C. aufbewahrt.

Nach 3 Tagen ergab sich mit blossem Auge kein

deutlicher Unterschied in der Farbe, die spektroskopische Untersuchung lieferte folgendes Resultat:

1. (Controlle) Streif im Roth 2 deutliche Oxyhaemoglobinstr.
2. (1:10000) „ „ „ 2 verwaschene „
3. (1:5000) „ „ „ 2 „ „
4. (1:2000) „ „ „ 2 weniger verw., „ jedoch nicht so deutlich wie bei 1.
5. (1:1000) Andeutung 2 deutliche „
6. (1:500) nichts 2 „ „
7. (1:200) „ 2 „ „
8. (1:100) „ 2 „ „

Am vierten Tage erscheint 8 u. 7 noch schön roth, von da abwärts sind die andern bräunlich in steigender Qualität.

Am fünften Tage ist das äussere Verhalten dasselbe; die spektroskopische Untersuchung zeigt folgendes:

1. Starker Streif im Roth, verw. schw. Oxyhaemoglobinstr.
2. „ „ „ „ noch schwächer „
3. Schwächerer Streif im Roth, verwaschene „
4. „ „ „ „ „ „
5. noch schwächer „ „ „ deutliche „
6. ist verungl.
7. eben sichtbbar „ „ „ „ „
8. eine Andeut. v. Streif im Roth „ „

Am sechsten Tage ergibt das Spektroskop bei deutlich ausgeprägten äussern Farbenunterschieden:

1. Starker Streif im Roth, ganz verw. Oxyhaemoglobinstr.
2. „ „ „ „ „ „ „
3. etw. schwächerer Str. im Roth, ganz verw. „
4. „ „ „ „ „ leicht verw. „
5. noch „ „ „ „ deutliche „
7. sehr schwacher „ „ „ „ „
8. „ „ „ „ „ „ „

Mit diesem Tage wurde die Beobachtung unterbrochen und erst am 21. Tage wieder aufgenommen.

Alle Präparate von 1—5 klar, stark braun, mit starkem Streif im Roth und nur noch Andeutung von

Haemoglobinstreifen. 7 und 8 dagegen trübe, aber roth mit schwachem Streif im Roth und deutliche Haemoglobinstreifen.

Hier kurz noch ein anderer Versuch, der mir desshalb interessant scheint, weil darin eine starke Quantität Chinin auf eine grosse Quantität Haemoglobin einwirkt.

Zu 15 Ccm. einer kräftigen wässerigen Haemoglobinemulsion wurde 0,5 Chinin in Pulverform zugesetzt und geschüttelt. Zu gleicher Zeit wurde eine Controlle ohne Chinin bereitet.

In dem ersten Präparate war das Haemoglobin nach wenigen Tagen ganz gelöst, in der Controlle hatte sich dasselbe zum grössten Theile ungelöst am Boden abgesetzt. Beide Cylinder blieben nun unter häufigerm Umschütteln im warmen Zimmer stehen. Am 14. Tage nachher wurde ein Theil ihres Inhaltes in Cylinder von so schmalem Durchmesser übergeführt, dass die Farbenunterschiede von blossem Auge und durch das Spektroskop sich leicht erkennen liessen.

Die Controlle war braun geworden und zeigte im Spektroskop die Bänder des Oxyhaemoglobin nur noch angedeutet, dagegen war ein sehr kräftiges Band im Roth wahrzunehmen.

Das Chininpräparat ist noch deutlich roth gefärbt, besitzt jedoch eine leichte Trübung auf dem Boden, die beim Umschütteln das Präparat unklar macht. Es scheint dies das aus der concentrirten Lösung wieder ausgeschiedene Chinin zu sein. Im Spektrum zeigen sich die zwei Streifen des Haemoglobin im Ganzen deutlich, nur etwas verblasst und nach links hin verschoben. Im Roth selbst dagegen ist keine Spur eines Streifens wahrzunehmen.

Vorstehende 2 Versuche gehören zu den vielen, die ich mit verschiedenen Quantitäten Chinin anstellte. In Verbindung mit denselben erlauben sie folgenden Schluss:

Die freiwillige Zersetzung des Haemoglobin an der Luft verhält sich different je nach der Dosirung des Chinin. Grössere Quantitäten, etwa im Verhältniss von 1:1000, schützen es gegen die Um-

setzung in Methaemoglobin. Kleine Quantitäten dagegen befördern diese Umsetzung gegenüber der frei gebliebenen Controlle deutlichst.

Ob diese befördernde Einwirkung kleiner Quantitäten Chinin eine ihm eigene ist, oder ob das Alkaloid nur als fremde organische Substanz hier in Betracht kommt, muss ich einstweilen unentschieden lassen. Thatsächlich steht auch sonst fest, dass die Haemoglobinlösungen sich um so länger halten, je absolut reiner von fremden Beimengungen sie sind.

Es geht aus vorstehenden Untersuchungen ebenfalls hervor, wie früher aus denen von Schulte und Ransoné, dass dem wichtigsten unserer fieberwidrigen Heilmittel direkte Beziehungen zu den rothen Blutkörperchen zukommen. Sie sind verschiedener Art.

Zuerst ersehen wir deutlich, dass, besonders im Blute selbst, das Haemoglobin durch das Chinin vor Zersetzung bewahrt werden kann. Dieser Punkt ist insofern von Wichtigkeit, als die Pathologie uns sagt, dass viele Krankheitszustände einen zerstörenden Einfluss auf die genannten wichtigen Elemente ausüben. Es scheinen besonders die septischen Processe zu sein, wobei dieselben zum Zerfall hinneigen. Wir sehen einen charakteristischen Ausdruck davon in den Folgezuständen schwerer Malariafieber, die man als Melanämie beschrieben hat. Auch in manchen typhösen Krankheiten zeigt sich eine ähnliche Degeneration des Blutes. Nach vorstehenden Untersuchungen ist es nun denkbar, dass das Chinin in der That eine schützende Kraft auf die rothen Blutkörperchen ausübt, wenn dieselben von einem pathologischen, zersetzenden Agens bedroht werden.

Ferner gewahren wir, dass unter Umständen das Chinin einen lähmenden Einfluss auf die rothen Blutkörperchen ausübt. Diese sind die Träger des in den Organismus aufzunehmenden Sauerstoffs, der an sie in

Form von O_2 lose gebunden ist. Sie geben das Gas an die Gefässwand ab, von hier dringt es in die Gewebe ein und dient zur sog. innern Athmung und zur Ausübung der Zellenthätigkeit in den verschiedenen bekannten Modifikationen. Vielleicht wird auch ein Theil des an Haemoglobin gebundenen O_2 im Blute selbst verbraucht. Einige Forscher nehmen an, dass noch nicht genügend oxydirte Substanzen aus den Geweben in das Blut diffundiren und hier durch den disponibeln Sauerstoff der rothen Elemente verbrannt werden. Wie indess der letztere Punkt sich auch verhalten mag, so steht doch so viel fest, dass innerhalb des Organismus Sauerstoff vom Blut in grosser Menge an andere Gewebe abgegeben wird und dass der vorhin beschriebene Vorgang der Ozonübertragung – nicht Ozonerregung, darüber habe ich keine Untersuchungen angestellt — hiermit verglichen werden darf. Auch bei der Ozonübertragung durch Haemoglobin haben wir einen Austausch der vorhandenen Sauerstoffatome vor uns, der zwischen der Krystalllösung und dem Terpentinöl einerseits und dem Guajakharz oder dem Indigo anderseits stattfindet. Wir kennen den Mechanismus dieser Vorgänge nicht näher, und auch bei dem Sauerstoff-Austausch im Thierkörper ist uns noch Vieles unklar. Mein Vergleich bezieht sich also nur auf weite Verhältnisse; sein *Tertium comparationis* liegt darin, dass mit dem Haemoglobin in beiden Fällen ein Sauerstoffaustausch verknüpft ist, dass beide Male durch seine Gegenwart die Bedingungen einer Oxydation geschaffen werden.

Es ist also klar, dass meine Versuche und die Schlüsse, welche ich aus ihnen ziehe, mit der andern zweifelhaften Ansicht nichts zu thun haben, dass der Sauerstoff im lebenden Blute selbst zum Theil in der Form von Ozon vorhanden sei.

Gemäss dem vorher Angeführten, so dürfen wir uns vielleicht den weitern Schluss erlauben: Was hier in so eklatanter Weise im Reagircylinder bei grossen Verdünnungen des Chinin vor sich geht, das findet ebenfalls statt beim warmblütigen

Thiere; hier wie dort hemmt das Chinin die unter Mitwirkung des Haemoglobin veranlassten Oxydationsvorgänge.

Ich brauche nicht zu erörtern, warum die eben hypothetisch ausgesprochene Anschauung in den pathologischen Thatsachen einen Anhalt findet. In welchem Grade das Chinin die Verbrennung im Körper einschränkt, wissen wir durch thermometrische Messungen und durch die Bestimmung von Harnstoff und Harnsäure auf das Allergenaueste. Die Möglichkeit, dass das Chinin temperaturerniedrigend wirke durch Vermehrung der Wärmeabgabe, ist experimentell und klinisch ausgeschlossen. Von Beziehungen des antipyretischen Alkaloïds zum Nervensystem und dadurch direkt oder indirekt herbeigeführter Temperaturermässigung ist einstweilen nichts Positives bekannt. Was von Untersuchungen darüber vorliegt, macht es uns nicht ganz wahrscheinlich, dass auf neurologischem Gebiete wichtige Anknüpfungspunkte für die Erklärung der antipyretischen Chininwirkung sich finden werden. Wir bleiben demnach vorläufig auf die experimentell zu Tage geförderten Beziehungen zwischen Chinin und einzelnen wichtigen Theilen des Körpers angewiesen und haben sie zur Erklärung so weit zu verwerthen, als wir ohne Zwang thun können; und demgemäss können wir auf Grund vorstehender Untersuchungen die Vermuthung aussprechen, die Wirkung des Chinin auf die rothen Blutkörperchen in Fieberzuständen sei eine doppelte, erstens schütze es sie vor einem zu starken Zerfall und zweitens hemme es ihre sauerstoffabgebende Thätigkeit.

Der zweite Punkt kann seine Bestätigung natürlich erst durch gasometrische Untersuchungen finden, die beim unversehrten Blut oder beim Haemoglobin ohne und mit Chinin gleichzeitig anzustellen sind.

Die sogenannten Ozonreaktionen können vielleicht noch ein spezielleres Interesse für die Pathologie gewinnen. Es ist das auch der Grund, wesshalb ich es für passend hielt, vorher die Ozonfrage etwas näher zu be-

rühren. Heutzutage, wo es erwiesen ist, dass sicherlich ein Theil unserer Infektionskrankheiten auf der Einwanderung niedrigster Organismen beruht, haben wir uns der Angabe Schönbein's zu erinnern, dass niederste Organismen und Fermente ozonerregend wirken und Guajakharz bläuen. Kerner hat bereits gezeigt, dass man an einer Kartoffel, die von Peronospora infestans durchwuchert wird, die Pilzzüge durch sehr verdünnte Guajaktinctur auszeichnen kann. Ich habe diesen Versuch wiederholt, allerdings ohne gleichzeitige mikroskopische Controlle, und glaube ihn bestätigen zu können.

Sind niederste Organismen Sauertofferreger, so lässt sich vielleicht ein Theil des Fiebers, welches sie bewirken, auf die gesteigerte Verbrennung zurückführen. Bei ihr würden sich dann, je nach der specifischen Beschaffenheit der Fermente, faulige Oxydationsprodukte verschiedener chemischer Constitution bilden, welche leicht diffundirbar in den Kreislauf übergeführt, weiter die Symptome veranlassen, welche den Krankheiten eigen sind. Das Gift wäre demnach doppeltes: 1) der Pilz und 2) sein Produkt. Letzteres müssten wir als Folge der Eigenschaft des Pilzes betrachten, den Sauerstoff zu einer übermässig erhöhten Verbrennung anzuregen und dadurch raschern Zerfall gewisser Gewebe, z. B. der Rachenschleimhaut, der rothen Blutkörperchen, des Herzmuskels u. s. w. zu bedingen.

Aber auch für die Therapie hat das Ozon in neuester Zeit Bedeutung gewonnen. Ich sehe ab von den Bestrebungen medicinischer Industrie, die Ozonwasser trinken und Ozonsauerstoff inhaliren lässt, weil es zu schwer ist, über ihren Werth oder Unwerth ohne eigene Anschauung ein Urtheil zu fällen [1]). Was ich im Anschluss an die von mir berührte Ozonfrage mittheilen möchte, ist Folgendes:

1) Man hat bisher allgemein angenommen, Ozon sei in Wasser unlöslich, und hat besonders das gegen die Bestrebungen, das Ozon praktisch zu verwerthen, geltend gemacht. Nach den

In einem der letzten Hefte von Wöhler's und Liebig's Annalen macht von Gorup-Besanez Mittheilung über die Ozonreaktion der Luft in der Nähe von Gradirhäusern. Schon Schönbein hatte nachgewiesen, dass überall, wo Wasser in genügender Menge und rasch genug verdunstet, sich ein Körper bildet, der aus Jodkalium Jod frei macht. Die sog. Ozonometer, Papierstreifen, die mit Jodkaliumstärke getränkt sind, werden davon mehr oder weniger energisch gebläut. Es war bis dahin noch nicht ganz sicher, mit welchem der sauerstofffreimachenden Agentien man es zu thun habe. Seit Liebig in Gewitterregenwasser salpetrigsaures Ammoniak nachgewiesen und man anderseits angegeben hatte, dass salpetrigsaures Ammoniak durch Kohlensäure zersetzt werden könne, musste man zuerst natürlich an dieses Salz als an die Ursache der Stärkebläuung denken. Von Gorup-Besanez hat nun auf Veranlassung von Dr. Lender im verflossenen Sommer an dem Gradirwerke von Kissingen diesen Gegenstand näher geprüft und gefunden, dass die stärkere Bläuung der Jodkaliumstärke hier in der That auf einen bedeutendern Ozongehalt der Luft zurückzuführen ist. Als prüfendes Reagenz wandte er das Thalliumoxydul an. Dieses ist eine ungefärbte Substanz, die durch ozonisirten Sauerstoff rasch in das braune Thalliumoxyd verwandelt wird ($TlO + O_1 = TlO_2$). Weder freie salpetrige, noch freie Untersalpetersäure, noch Wasserstoffsuperoxyd üben diese Wirkung aus, sondern sie reduciren das Thalliumoxyd wieder, was natürlich

---

Untersuchungen jedoch von Prof. Carius zeigte es sich, dass das von einer Berliner Fabrik dargestellte »Ozonwasser« O_3 in quantitativ bestimmbarem Maasse enthält und nicht salpetrige Säure oder H_2O_2 (s. a. a. O.).

Die Verwerthung des Ozonwassers für Theile des Organismus, die jenseit der Magenwand liegen, ist darum zweifelhaft, weil wir annehmen müssen, dass das Ozon an die Bestandtheile des Mageninhalts und der Wandungen tritt. Beim Inhaliren von ozonhaltigem Sauerstoff liegen die Verhältnisse vielleicht günstiger.

nur auf die verschiedenen Affinitätsverhältnisse der Sauerstoffatome zu dem einen oder andern Körper zurückzuführen ist. Somit konnte kein Zweifel vorhanden sein, dass die verdunstende Kochsalzlösung O_3 zu Stande bringt. Dass es gerade das verdichtete Molekül ist, lässt sich deswegen deduciren, weil die Ozonreaktion um so kräftiger eintrat, je tiefer an dem Gradirwerk die Probe vorgenommen wurde.

Diese Versuche wurden im botanischen Garten zu Erlangen fortgesetzt. Der Experimentator bediente sich hier einer Vorrichtung, welche zum Berieseln der Vegetation benutzt wurde und die eine bedeutende Zerstäubung des Wassers darbot. Das Resultat stimmt mit den in der Saline erhaltenen überein; Jodkaliumstärke wurde in 12 Stunden tiefblau, Thalliumoxydul braun, während an andern Stellen des Gartens aufgestellte Controllpapiere ganz bedeutend in der Färbung sowohl zeitlich, als der Qualität nach zurückblieben. Die Angabe von Schönbein ist damit bestätigt und auf das eigentliche Ozon zurückgeführt. Dies gilt um so mehr, als die Möglichkeit auch anderer oxydirender Körper aus experimentellen und sonstigen Gründen ausgeschlossen werden konnte.

Für die praktische Medicin ergeben sich hieraus Schlüsse, die dann zur Wichtigkeit gelangen werden, wenn erst der Einfluss des Einathmens ozonisirter Luft näher studirt sein wird. Sollte dem Ozon in dieser Form eine Heilwirkung eigen sein, was man sich aus verschienen Gründen und bei verschiedenen Krankheiten, besonders der Luftwege, wohl vorstellen kann, so würden solche Thatsachen bei den klimatischen Kuren zur Verwerthung gelangen. Die Luft an den Küsten und über dem Meere muss ozonreicher sein, wie die Luft über Binnenländern. Und in der That liegen Versuche der Art von Huizinga vor, die derselbe in den Sommermonaten auf der Insel Texel in der Zuydersee ausführte. Er erhielt mit den Schönbein'schen Ozonometern während des Tages ungewöhnlich hohe Zahlen. Sie übertrafen

sowohl die sonst weit vom Meer entfernt gewonnenen und ebenso die der Nachtzeit auf der Insel selbst.

Auch für die gewöhnliche Inhalationstherapie sind die angeführten neuern Untersuchungen vielleicht in Betracht zu ziehen. Wird bei kräftiger Zerstäubung von Wasser der Sauerstoff der Luft in seine unmittelbar wirkende Form übergeführt, so lässt sich sein Vorkommen in dieser Form bei dem Einathmen zerstäubter Lösungen nicht bezweifeln. Man darf kaum erwarten, dass dies für die Lungen auf die Dauer indifferent wäre. Ehe sich jedoch ein theoretisches Urtheil hierüber fällen lässt, muss der darauf gerichtete Weg des von allen Seiten controllirten Experimentes erst eingeschlagen werden, denn hauptsächlich auf ihm gelangen wir für die Lehre von den Arzneimittelwirkungen zu klaren Anschauungen.

Vita.

Verfasser, am 22. Juli 1848 zu Trier geboren, erhielt den Elementarunterricht und die Gymnasialbildung in seiner Vaterstadt. Mit dem Zeugniss der Reife kam er im Herbst 1867 nach Bonn, um sich dem Studium der Medicin zu widmen und wurde von dem zeitigen Dekan, Herrn Geheimen Medicinalrath Prof. Dr. M. Schultze in das Album der medicinischen Fakultät eingetragen. Daselbst bestand er das Tentamen physicum. Zu Ostern 1870 siedelte er behufs weiterer Ausbildung nach Würzburg über.

Bei Ausbruch des letzten Krieges trat er auf freiwillige Meldung als Unterarzt in die Armee ein und versah während des ganzen Feldzuges in dem Garnison- und den Etappen-Lazarethen zu Trier die Stelle eines Assistenzarztes.

Die beiden letzten Semester brachte er wieder in Bonn zu.

In Bonn waren seine Lehrer die Herren Professoren:

Binz, Busch, Doutrelepont, Kekulé, Obernier, Pflüger, Plücker, Preyer, Rindfleisch, Rühle, Saemisch, Schaaffhausen, Schultze, v. la Valette, Veit, Weber.

In Würzburg:

v. Bamberger, Dehler, Köster, Müller, v. Recklinghausen, Scanzoni.

Ihnen Allen gehört seine dankbare Erinnerung.

Herrn Professor Dr. Binz fühlt er sich zu besonderm Dank verpflichtet für die freundliche Unterstützung durch Rath und That, die derselbe ihm bei Abfassung vorstehender Arbeit angedeihen liess.

Thesen.

1. Die Blausäure kann unter Umständen als Antipyreticum wirken.
2. Die Gründe, welche gegen die Vaccination erhoben werden, sind nicht stichhaltig.
3. Der Foetus kann im Uterus ersticken, ohne eine Inspirationsbewegung gemacht zu haben.